

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ С МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ДЕТЕЙ

М.Г. Мысливец, Н.С. Парамонова, А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

THE ASSOCIATION BETWEEN THE LEVEL OF HOMOCYSTEINE AND SULFUR-CONTAINING DERIVATIVES OF AMINO ACIDS AND DISEASE ACTIVITY MARKERS IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

M.G. Myslivets, N.S. Paramonova, A.V. Naumov, E.M. Doroshenko

Educational institution «Grodno State Medical University»

Реферат

Введение. Высокая распространенность и ранняя инвалидизация детей с ювенильным ревматоидным артритом определяют важность своевременной диагностики и поиска новых маркеров активности заболевания.

Цель исследования. Определить уровни гомоцистеина, цистеина, γ -глутамилцистеина, цистеинилглицина, глутатиона в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, оценить их взаимосвязь с показателями воспалительного процесса.

Материалы и методы. Обследовано 149 детей в возрасте от 2 до 17 лет.

Результаты. Отмечается достоверное повышение уровня гомоцистеина и серосодержащих производных аминокислот в сыворотке крови у пациентов с ЮРА по сравнению с таковым у детей, страдающих артритами не аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, гомоцистеин, серосодержащие производные аминокислот.

Abstract

Introduction. High prevalence and early disability of children with juvenile rheumatoid arthritis determine the importance of timely diagnosis and search for new markers of disease activity.

The purpose of the study: to determine the blood serum level of homocysteine, cysteine, γ -glutamylcysteine, cysteinylglycine, glutathione in patients with juvenile rheumatoid arthritis and to evaluate their relationship with the indices of the inflammatory process.

Materials and methods. 149 children aged 2 to 17 years were examined.

Results. There is a significant increase in the blood serum levels of homocysteine and sulfur-containing derivatives of amino acids in patients with JRA compared with that in children with non-autoimmune arthritis.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, homocysteine, sulfur-containing derivatives of amino acids.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет доказали роль гомоцистеина (ГЦ) в нарушении процессов метилирования ДНК, индукции оксидативного стресса и стресса эндоплазматической сети, нарушении процессов апоптоза [1].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, не входящую в структуру белков, он образуется только при деметилировании метионина, обладает цито- и нейротоксичностью [1]. ГЦ не нака-

пливается в клетке, а быстро метаболизируется путем:

1. Реметилирования в метионин (метионин синтаза (B_9 -, B_{12} -, Cu – зависимый фермент); бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза; бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза -2 – витамин U зависимый фермент) – метаболизируется 25% ГЦ.

2. Транссульфурирования с образованием цистеина (ЦТ) и эндогенного сероводорода (H_2S) (ферменты – цистатионин- β -синтаза, цистатионаза, (B_6 – зависимые)) – метаболизируется ~ 75% внутриклеточного ГЦ [1, 2]. В последующем ЦТ является лимитирующим фактором в синтезе глутатиона.

Известно, что средний уровень ГЦ плазмы крови у здоровых людей ~ 4,8–7,6 мкмоль/л, у детей и подростков – ~ 5,0 мкмоль/л [3, 4]. Содержание ГЦ изменяется с возрастом, полом, качеством питания, генетическими особенностями [5].

Мысливец М. Г., тел: 8 (0152) 72- 25- 04,
e-mail: marynadok@gmail.com

Парамонова Н. С., тел: 8 (0152) 72-25-04, e-mail: pulmon@bk.ru

Наумов А. В., тел: 8 (0152) 72-25-04

Дорошенко Е. М., тел: 8 (0152) 44-57-36

Основными причинами гипергомоцистеинемии (ГГЦ) (повышение ГЦ выше пороговых величин) являются снижение метаболизма ГЦ (генетически детерминированное снижение активности ферментов *метионин-синтазы*, *N5,10-метилен-тетрагидрофолат редуктазы*, *цистатионин-β-синтаза*, *бетаин-гомоцистеинин S-метилтрансфераза* [1, 6]) и/или дефицит кофакторов этих ферментов (витаминов B₂, B₆, B₉, B₁₂, недостаток Zn²⁺ и Cu²⁺) [1, 7]; системные воспалительные заболевания [8, 9], прием лекарственных препаратов, в том числе цитостатиков в высоких дозах [6]. Доказано, что ГГЦ ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [2], формированием определенных врожденных пороков развития плода [10], когнитивными нарушениями и нейродегенеративными заболеваниями, почечной патологией [4]. В современных исследованиях показана неблагоприятная роль ГЦ в воспалительном процессе и связь ГГЦ с аутоиммунными заболеваниями (болезнь Бехчета, склеродермия, ревматоидный артрит) [11]. Выявлены взаимосвязи между концентрацией ГЦ и некоторыми биогуморальными факторами воспаления, такими как уровни циркулирующих растворимых рецепторов цитокинов (IL-2sRα, sTNF-R75), молекул адгезии (sICAM-1) и C-реактивного белка [11, 12]. В исследованиях ряда авторов продемонстрирована корреляция уровня ГЦ в плазме крови с уровнем СОЭ, выраженностью болевого синдрома, количеством отекающих и болезненных суставов у пациентов с ревматоидным артритом [13, 14].

Глутатион (ГТ) – трипептид – γ-глутамилцистеинил-глицин, основной низкомолекулярный антиоксидант в клетках животных и человека, концентрация которого составляет 10–15 ммоль/л в цитоплазме и митохондриях клеток. Синтезируется ГТ в цитоплазме: на первом этапе – образование γ-глутамилцистеина (γ-ГЦ), участвует фермент глутамилцистеинтрансфераза; на втором этапе – присоединение глицина, фермент глутатионсинтаза. ГТ выполняет антиоксидантную функцию (с участием глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы), и транспорт аминокислот (АК), с участием γ-глутамилтранспептидазы (присоединение АК к глутамату и расщепление ГТ до аминокислоты-глутамата и цистеинилглицина (ЦГ), который в дальнейшем участвует в новом цикле синтеза ГТ. Некоторая часть ЦГ может попадать в кровь и служить донором цистеина для периферической ткани. Лимитирующим звеном в синтезе глутатиона и является ЦГ, 70% которого образуется в ходе транссульфурирования ГЦ [1]. Цистеин также важен в процессах формирования тканей, в том числе синтеза коллагена и детоксикации, осмотической регуляции, является источником органической серы для клеток организма. В дальнейших реакциях метаболизма эта сера переходит в состав серосодержащих веществ, таких как фосфаденозинфосфосерная кислота, коэнзим А, хондроитинсульфат, кератансульфат и др. [15].

Ювенильный ревматоидный артрит – системное деструктивно-воспалительное заболевание суставов, основу которого составляет хронический пролифера-

тивный синовит, поражение внутренних органов и систем [16]. Основой иммунопатологических механизмов при ЮРА является дисбаланс соотношения субпопуляции Th1/Th2 – лимфоцитов (в сторону снижения численности Th2 – лимфоцитов) и гиперпродукция ими провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины (IL-6, IL-2, IL-17, IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-8) играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления [16], под их действием остеокласты, фибробласты и хондроциты синтезируют простагландин E₂, протеолитические ферменты и активные соединения кислорода, что ведет к деструкции костной и хрящевой ткани сустава [16]. В ряде работ показано, что IL-6 влияет на метаболизм витамина B₆, тем самым повышая активность *цистатионин-β-синтазы*, что впоследствии ведет к гипергомоцистеинемии [11]. Одним из факторов, потенцирующих неблагоприятные патохимические реакции развития аутоиммунного воспаления, является гомотеин [17] за счет активации оксидантного, нитрозантного стресса эндоплазматической сети, гиперпродукции провоспалительных факторов, которые усугубляют течение аутоиммунного процесса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровни гомотеина, цистеина, γ-глутамилцистеина, цистеинилглицина и глутатиона в сыворотке крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом по сравнению со здоровыми лицами, оценить их взаимосвязь с показателями воспалительного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор клинического материала для проведения исследования проводился на базе отделения УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Обследовано 149 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Комплекс клинико-лабораторного исследования пациентов выполнен в соответствии с межотраслевыми стандартами.

В последующем пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 (n=50) – дети с ЮРА, диагноз верифицирован в соответствии с классификационными критериями Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR (1997 г.): 32 (64,0%) – девочки, 18 (36,6%) – мальчиков; возраст пациентов составил 13,3 (7,4–15,6) лет. Группа 2 (n=42) включала пациентов с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией; 18 (42,9%) – девочек, 24 (57,1%) – мальчиков; возраст пациентов составил 11,1 (4,9–15,1) лет. Группа сравнения (группа 3) (n=57) представлена условно здоровыми детьми в возрасте от 1 до 17 лет, без аутоиммунных и воспалительных заболеваний; 21 (36,8%) – девочек, 36 (63,2%) – мальчиков; возраст пациентов составил 13,0 (8,1–15,2) лет. Установлено, в 1-й группе преобладали девочки (64,0%) по сравнению с детьми 3-й группы (36,8%), p=0,005 и 2-й группы (42,9%), p=0,04. Дети трех групп были сопоставимы по возрасту, p>0,05.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст менее 18 лет, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, соблюдение указаний врача относительно необходимой терапии, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Исследование уровня ГЦ, ЦТ, γ -ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) по методике В.М. Gilfix [18] в модификации А.В. Наумова с соавторами [19]. Нормальными считали значения, полученные у пациентов группы сравнения: уровень гомоцистеина – 4,5 (3,8–5,5) мкмоль/л, цистеина – 87,4 (62,8–105,0) мкмоль/л, γ -глутамилцистеина – 3,0 (2,4–3,5) мкмоль/л, цистенилглицина – 21,5 (17,9–25,6) мкмоль/л, глутатиона – 5,8 (4,0–6,9) мкмоль/л.

Статистический анализ полученных данных проводили непараметрическими методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). При сравнении частот (процентов) использовался точный метод Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы (Me), величины верхней (Q_{75}) и нижней квартилей (Q_{25}), в тексте значения переменных приведены в формате Me (Q_{25} – Q_{75}). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Мана-Уитни. Для оценки взаимного влияния и связи между изучаемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по критерию Спирмана (r_s). Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение уровня ГЦ, ЦТ, γ -ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови выполнено у 121 пациента. Анализ

полученных результатов показал, что уровень ГЦ у детей с ЮРА составил 8,3 (4,5–13,2) мкмоль/л, что статистически достоверно выше, чем в группе контроля – 4,5 (3,8–5,5) мкмоль/л ($p = 0,00003$), и чем у пациентов 2 группы – 4,5 (3,2–6,4) мкмоль/л ($p = 0,001$), рисунок 1. Статистически значимой разницы между содержанием ГЦ у пациентов 2 и 3 групп не наблюдалось. Повышение концентрации ГЦ в сыворотке крови при ЮРА может свидетельствовать об изменении его клеточного метаболизма при аутоиммунном воспалении [1,4].

Несмотря на то, что некоторые авторы объясняют изменение концентрации ГЦ применением цитостатиков (метотрексат) [6, 1], нами не установлено статистически значимых различий в уровне ГЦ у пациентов с ЮРА в зависимости от их приема, $p > 0,05$.

Полученные в ходе исследования результаты указывают на статистически значимое увеличение концентраций ЦТ, γ -ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови у пациентов с ЮРА по сравнению с обследованными детьми 2-й группы и группы сравнения, таблица 1. Установлено, что уровень γ -ГЦ у пациентов с ЮРА статистически достоверно выше по сравнению с группой детей с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией – 5,1 (2,7–7,9) мкмоль/л и 3,2 (2,3–4,1) мкмоль/л, $p = 0,005$, соответственно.

Определение содержания ГЦ, ЦТ, γ -ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов показало достоверное повышение показателя γ -ГЦ у девочек – 3,8 (2,8–5,8) мкмоль/л по сравнению с мальчиками – 3,0 (2,1–4,1) мкмоль/л, $p = 0,01$. У девочек несколько выше и концентрация ГЦ – 6,0 (4,1–9,7) мкмоль/л, по сравнению с мальчиками – 4,7 (3,5–6,3) мкмоль/л, однако статистически значимых различий не выявлено, $p = 0,08$. Гендерный анализ внутри каждой из групп не показал значимых различий исследуемых показателей.

При анализе концентраций серосодержащих производных аминокислот у пациентов с ЮРА не установлены различия в зависимости от подтипа ЮРА, таблица 2. Однако, как видно из представленных

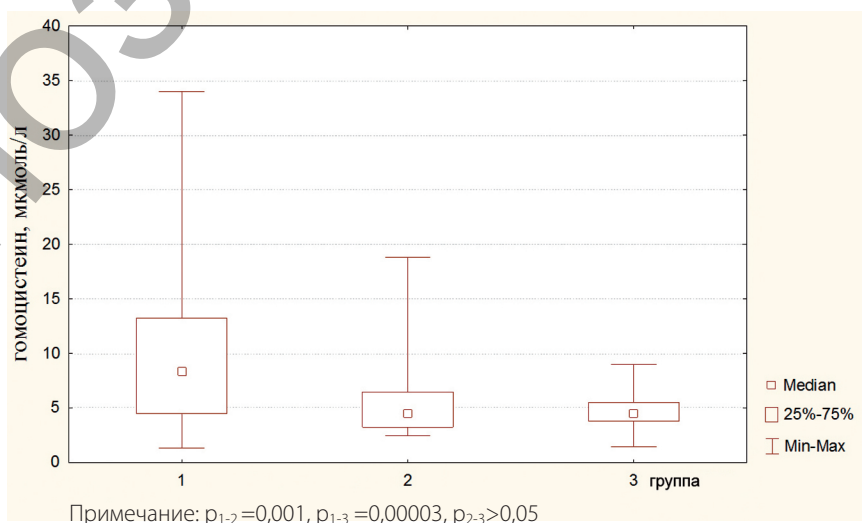


Рисунок 1. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у обследованных пациентов

Таблица 1. Концентрации серосодержащих производных аминокислот у пациентов исследуемых групп (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Показатель, мкмоль/л	1 группа, n=47	2 группа, n=33	3 группа, n=41	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ЦТ	143,6 (95,5–288,5)	102,0 (72,0–121,8)	87,4 (62,8–105,0)	0,0009	0,000000	0,04
γ-ГЦ	5,1 (2,7–7,9)	3,2 (2,3–4,1)	3,0 (2,4–3,5)	0,005	0,0008	0,5
ЦГ	38,8 (22,0–52,3)	23,8 (18,6–33,6)	21,5 (17,9–25,6)	0,005	0,00004	0,1
ГТ	7,2 (4,2–12,6)	5,3 (3,8–7,7)	5,8 (4,0–6,9)	0,04	0,02	0,9

Таблица 2. Исследуемые показатели у пациентов с ЮРА в зависимости от подтипа (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Показатель, мкмоль/л	Олигоартрикулярный, n=27	Системный, n=3	Полиартрикулярный РФ+, n=3	Полиартрикулярный РФ-, n=14
ГЦ	7,6 (4,8–13,2)	10,3 (8,5–10,5)	18,9 (9,9–19,4)	6,2 (3,3–12,0)
ЦТ	143,6 (101,6–245,4)	145,5 (123,6–343,0)	340,0 (109,5–457,8)	113,6 (93,1–288,5)
γ-ГЦ	3,9 (2,6–7,8)	6,8 (2,0–50,5)	8,7 (7,7–10,7)	5,1 (2,7–7,2)
ЦГ	42,1 (20,9–52,3)	32,6 (22,0–95,9)	46,3 (39,9–78,0)	32,8 (19,3–50,2)
ГТ	7,1 (4,2–12,2)	9,8 (2,3–57,2)	12,2 (10,5–12,3)	6,3 (3,9–23,2)

Примечание: различия между подтипами недостоверны, $p > 0,05$

данных, при полиартрикулярном подтипе ЮРА уровень исследуемых показателей выше в сравнении с другими подтипами.

Среди обследованных пациентов с ЮРА в неактивной стадии находилось 12 (25,5%) пациентов, 1 степень отмечалась у 18 (38,3%) детей, 2-я и 3-я степень активности у 14 (29,8%) и 3 (6,4%) детей, соответственно.

Исследование содержания ГЦ и серосодержащих производных аминокислот в сыворотке крови в зависимости от клинко-лабораторной активности заболевания установило, что уровень ГЦ/ЦТ у пациентов с ЮРА в неактивной стадии статистически достоверно ниже, чем при 1-й степени ($p=0,006/p=0,004$), 2-й степени ($p=0,00002/p=0,003$), 3-й степени ($p=0,009/p=0,01$) соответственно.

У пациентов с ЮРА со 2 степенью активности также отмечаются статистически достоверно высокие концентрации γ-ГЦ/ЦГ по сравнению с неактивной стадией ($p=0,00002/p=0,00009$) и 1 степенью активности заболевания ($p=0,001/p=0,03$). У пациентов с 3 степенью активности наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации ГЦ в сравнении с 1-й степенью активности ($p=0,04$) при ЮРА, *таблица 3*.

Поскольку высокие концентрации ГЦ и серосодержащих производных аминокислот определялись при 2 и 3 степени активности ЮРА, с помощью корреляционного анализа Спирмана изучена связь между ЦТ, γ-ГЦ,

ЦГ, ГТ в сыворотке крови и показателями активности воспалительного процесса при ЮРА. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена ($r_s=0,6$, $p=0,02$), СОЭ ($r_s=0,6$, $p=0,000001$), С-реактивным белком ($r_s=0,5$, $p=0,0003$), серомукоидом ($r_s=0,6$, $p=0,000004$), количеством припухших суставов ($r_s=0,4$, $p=0,008$), временем утренней скованности ($r_s=0,6$, $p=0,00001$) и уровнем ГЦ в сыворотке крови. Определены корреляционные связи между γ-ГЦ и СОЭ ($r_s=0,6$, $p=0,00002$), СРБ ($r_s=0,5$, $p=0,0007$), серомукоидом ($r_s=0,6$, $p=0,00003$), временем утренней скованности ($r_s=0,5$, $p=0,0004$). Подобные корреляционные связи у пациентов с ЮРА установлены и для показателей ЦТ, γ-ГЦ, ЦГ, ГТ.

Анализ уровня ГЦ и производных серосодержащих аминокислот показал, что у детей с ЮРА отмечается статистически достоверное повышение данных показателей в сыворотке крови в сравнении с пациентами с артритами не аутоиммунного генеза. Это дает возможность использовать показатели ГЦ, ЦТ, γ-ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови в качестве дифференциально – диагностических критериев для уточнения патогенеза артрита. В нашем исследовании показана взаимосвязь исследуемых показателей с биомаркерами воспаления в крови у пациентов с ЮРА. Определен γ-глутамилцистеин, и показана корреляция между ним и некоторыми показателями воспаления.

Таблица 3. Исследуемые показатели у пациентов с ЮРА в зависимости от клинко-лабораторной активности заболевания (Me (Q_{25} – Q_{75}))

Показатель	0 степень, n=12	1 степень, n=18	2 степень, n=14	3 степень, n=3
ГЦ	4,4 (2,0–5,0)	7,6# (4,6–9,7)	14,0*# (10,3–18,8)	19,4*# (8,5–34,0)
ЦТ	92,7 (81,2–106,1)	163,6# (104,9–245,4)	217,6# (131,7–340)	343,1*# (145,5–526,0)
γ-ГЦ	2,7 (2,3–3,5)	4,9 (2,3–7,2)	8,0*# (7,4–12,2)	50,5 (2,0–107,5)
ЦГ	24,4 (17,3–30,6)	33,1 (20,9–50,7)	48,4*# (42,1–78,0)	96,0 (22,0–100,1)
ГТ	4,5 (3,6–6,0)	6,9 (4,1–15,9)	11,7# (10,5–28,0)	57,0 (2,3–92,3)

* – $p < 0,05$ при сравнении у детей при 1 степени активности,

– $p < 0,05$ при сравнении у детей при 0 активности

Похожие данные по изучению ГЦ получены и в работе Yang et al. [17], в которой установлен повышенный уровень ГЦ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА), им также выявлена корреляция между ГЦ и СРБ, РФ, СОЭ. Авторами делается вывод о том, что ГЦ в плазме крови представляет собой биомаркер воспалительного процесса при РА.

Метотрексат (МТ) является золотым стандартом терапии ЮРА. Учитывая тот факт, что МТ является антагонистом фолиевой кислоты, он может влиять на метаболический цикл гомоцистеин-метионин. Однако в ряде работ показано, что гипергомоцистеинемия является результатом самой болезни, независимо от эффектов лекарств, используемых в лечении [20]. В нашем исследовании у пациентов с ЮРА, не получающих терапию МТ, установлен высокий уровень ГЦ в сыворотке крови, что подтверждает прямое влияние ЮРА на ГЦ.

ВЫВОДЫ

1. Уровень ГЦ, ЦТ, γ-ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови у пациентов с ЮРА достоверно выше по сравнению с таковым у детей, страдающих артритами неаутоиммунного генеза и условно здоровыми.

2. Повышение степени активности воспалительного процесса при ЮРА сопровождается увеличением концентрации ГЦ, ЦТ, γ-ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови.

3. Установлена прямая корреляционная связь между ГЦ, ЦТ, γ-ГЦ, ЦГ, ГТ в сыворотке крови и основными биомаркерами воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А.В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 311 с.
2. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В.А. Снежицкий [и др.]; под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырошкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.
3. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A.V. Naumov [et al.] // *Acta Biochimica Polonica*. – 2009. – Vol. 56 (1.3). – P. 198.
4. Конюх, Е.А. Уровень гомоцистеина и функциональное состояние эндотелия при гломерулонефритах у детей / Е.А. Конюх // *Охрана материнства и детства*. – 2012. – №2 (18). – С. 38–41.
5. Williams, K. T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K.T. Williams, K.L. Schalinske // *Biofactors*. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 19–24.
6. Brustolin, S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani, T. M. Felix // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2010. – Vol. 43. – P. 1–5.
7. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis / C. Ricci [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2008. – Vol. 294 (2). – P. 413–422.
8. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity / G. Kerekes [et al.] // *J Rheumatol*. – 2008. – Vol. 35. – P. 398–406.
9. С-реактивный белок / А.В. Наумов, [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2010. – №4. – С. 3–11.
10. Плоцкий, А. Р. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин / А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2009. – №1. – С. 56–59.
11. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity / P. E. Lazzarini [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2007. – Vol. 6. – P. 503–509.
12. С-реактивный белок / А.В. Наумов, [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2010. – №4. – С. 3–11.
13. Relationship between Plasma Levels of Homocysteine and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis / A. Balkarli [et al.] // *Jornal of clinical and experimental investigations*. – 2016. – Vol. 7 (2). – P. 163–167.
14. Мысливец, М. Г. Роль гомоцистеина в развитии ювенильного ревматоидного артрита / М.Г. Мысливец, А.В. Наумов, Н.С. Парамонова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, №2. – С. 144–148.
15. VDAC1 cysteine residues: topology and function in channel activity and apoptosis / A. Lior [et al.] // *Biochem. J*. – 2010. – Vol. 427, №3. – P. 445–454.
16. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // *ClinExpRheumatol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 793–801.
17. Yang, X. Association of homocysteine with immunological-inflammatory and metabolic laboratory markers and factors in relation to hyperhomocysteinaemia in rheumatoid arthritis / X. Yang, F. Gao, Y. Liu // *Clin Exp Rheumatol*. – 2015. – Vol. 33 (6). – P. 900–903.
18. Giflix, B. M. Novel reductant for determination of total plasma homocystein / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // *Clin. Chem*. – 1997. – Vol. 43 (4). – P. 687–688.
19. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // *Аналитика РБ – 2010: сб. тез. докладов республикан. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием*. – Минск, 2010. – С. 138.
20. Funk, R.S. Cytokine Biomarkers of Disease Activity and Therapeutic Response after Initiating Methotrexate Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis / R.S. Funk, M.A. Chan, M. L. Becker // *Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 37 (6). – P. 700–711.